

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора, ведущего научного сотрудника научного отдела клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бунятян Натальи Дмитриевны на диссертационную работу Чиряпкина Алексея Сергеевича на тему: «Целенаправленный синтез и взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

### **Актуальность избранной темы**

Согласно постановлению Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации» «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» обозначена важная задача по расширению ассортимента фармацевтической и медицинской продукции отечественного производства с реализацией ее экспортного потенциала. Существенным элементом решения этой проблемы является поиск новых высокоэффективных и безопасных биологически активных соединений (БАС), которые потенциально можно рассматривать в качестве кандидатов в новые лекарственные средства.

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) занимают существенное место среди патологий, снижающих качество жизни больных, зачастую приводящих к смерти. Так, например, выраженные нейродегенеративные процессы, наблюдаемые при болезни Альцгеймера, в большей мере связаны с холинергической недостаточностью и образованием амилоидных бляшек. Исходя из этого, разработка новых лекарственных средств на основе соединений, способных ингибировать ацетилхолинэстеразу и снижать агрегацию бета-амилоидов, представляется весьма перспективной.

Другим негативным процессом, влияющим на работу ЦНС, является острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, провоцирующее инсульты, дисциркуляторную энцелопатию, ишемические атаки и т.д. В связи с этим, фармакологическую ценность имеют соединения, способные сокращать зону некроза головного мозга в условиях ишемии, тем самым снижая нежелательные риски и последствия.

Воспалительные процессы сопровождают многие патологические состояния, что обуславливает актуальность разработки новых соединений, обладающих выраженным противовоспалительным действием. Среди нестероидных противовоспалительных средств наиболее перспективной мишенью является фермент циклооксигеназа-2, ингибирование которого не приводит к выраженному негативному влиянию на состояние слизистой оболочки желудка или токсическому действию на почки и клетки крови.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) выявила острую необходимость в разработке специальных противовирусных терапевтических средств для борьбы с SARS-CoV-2. К перспективным противовирусным белковым мишеням относят главную и папаино-подобную протеазы SARS-CoV-2.

Неоспоримой проблемой фармакотерапии остается антибиотикорезистентность, решение которой заключается в разработке новых противомикробных БАС.

Одним из направлений предотвращения и лечения дерматологических заболеваний является применение ингибиторов тирозиназы. Патологический меланогенез может запустить процесс развития онкологических заболеваний кожных покровов человека, что потенцирует научные исследования на поиск новых ингибиторов тирозиназы.

Таким образом, актуальность научных исследований, представленных в диссертационной работе Чиряпкина Алексея Сергеевича, направленной на поиск новых высокоэффективных и безопасных соединений с выраженным комплексным церебропротекторным, противовоспалительным,

противовирусным, противомикробным и антитирозидазным действием, не вызывает сомнений.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, обоснованы: достаточным количеством проанализированных научных литературных источников по способам синтеза производных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она, их ациклических предшественников – азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она. В диссертации приведены результаты фармакологической активности рассматриваемых рядов органических соединений с достаточным объемом экспериментальных данных, охватывающих путь поиска новых БАС и изучения взаимосвязи структура-активность посредством современных методов проведения эксперимента и статистической обработкой результатов.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается большим объемом проведенной работы по молекулярному конструированию БАС, синтезу отобранных структур, установлению их строения, фармакологическому скринингу и выявлению качественной и количественной взаимосвязи структура-активность.

Новизна исследования заключается в разработке алгоритма *in silico* поиска соединений с антихолинэстеразной, ГАМК-ергической, противовирусной, противовоспалительной, противомикробной и антитирозидазной активностью. Впервые осуществлен синтез ряда ранее не описанных в литературе азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, 2-замещенных 5,6,7,8-

тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и их натриевых солей, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов. Выявлены новые соединения-лидеры, которые могут послужить основой для создания инновационных высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в разработке БАС среди конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников с церебропротекторной, противовирусной, противовоспалительной, противомикробной и антигиперлипидемической активностью. Предложенные математические модели количественной взаимосвязи-структура активность возможно использовать для дальнейшего моделирования структур данного ряда *in silico* с целью поиска БАС.

В ходе синтетической части исследования расширен ряд азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она и их натриевых солей, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с остатками аминокислот и дипептидов. Эти соединения были синтезированы по модифицированной методике, а разработанный способ синтеза можно использовать для получения родственных структур.

Среди синтезированных веществ выявлены соединения, обладающие высокой фармакологической активностью, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных новых лекарственных средств. Данное диссертационное исследование позволяет расширить арсенал потенциальных лекарственных средств для фармацевтического рынка.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации Чиряпкина А.С. соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия,

фармакогнозия (направление исследования – пункт 1) и паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (направление исследования – пункт 3 и 4).

**Полнота освещения результатов диссертации в печати.  
Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и  
индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 29 научных работ, среди них 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; иные публикации по результатам исследования – 18, среди которых имеются публикации по материалам конференций. Получен 1 патент на изобретение и опубликована 1 монография.

**Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 237 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, заключения в виде общих выводов, списка литературных источников, списка принятых сокращений и 6 приложений. Список литературы включает 172 источника, из них 112 на иностранных языках. Иллюстрированный материал представлен 51 таблицей, 59 рисунками и 42 схемами.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимость; обосновано получение достоверных результатов, отраженных в положениях, выносимых на защиту.

В главе 1 приведен литературный обзор способов синтеза конденсированных пиримидинов и их ациклических предшественников, а также биологической активности данных рядов органических соединений. Из анализа литературных данных следует, что производные

тетрагидропириимидина – это мало исследованный класс соединений, а их азометиновые предшественники практически не изучены, как в плане препаративных подходов к их синтезу, так и в плане изучения фармакологической активности. Осуществлено критическое осмысление литературных данных.

В главе 2 описано используемое в исследовании программное обеспечение и оборудование, приводятся алгоритмы осуществления молекулярного докинга, методики синтеза производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, а также их спектральные и физико-химические характеристики, методики проведения фармакологического скрининга.

В главе 3 представлено обоснование выбора скаффолда и моделируемых структур для целенаправленного синтеза. Посредством методов сетевой фармакологии выбраны перспективные белковые мишени для моделирования соединениями, обладающих комплексным церебропротекторным действием. Приводится дизайн ингибиторов ацетилхолинэстеразы и тирозиназы. Осуществлен прогноз биологической активности посредством веб ресурса Way2Drug PASS-online, а также методом молекулярного докинга. Проведено моделирование структур с антихолинэстеразной, противовирусной, антибактериальной, противовоспалительной, ГАМК-ергической и антитирозиназной активностью. Эти результаты базируются на анализе данных образования наиболее устойчивых виртуальных молекулярных комплексов лиганд-белок.

В главе 4 приводится синтез производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов по модифицированной методике их получения, которая заключается в использовании в качестве растворителя экологически безопасного спирта этилового. Синтезированные азометиновые структуры в дальнейшем гетероциклизовали в 2-замещенные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она. В качестве катализатора процесса циклизации предлагается диметилсульфоксид,

который активирует формирование ядра пиримидин-4-она за счет образования циклического переходного комплекса. Приводятся также синтез натриевых солей 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов и 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, что может позволяет улучшить их фармакокинетические свойства.

Синтезирован ряд новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с алкильными заместителями и остатками нейроактивных аминокислот и дипептидов, последняя стадия получения которых заключалась во взаимодействии бензоксазинов с глицином, глицилглицином, глициллейцином и глицилтриптофаном в среде ледяной уксусной кислоты при добавлении диметилформамида.

В итоге получено 55 новых целевых соединений и 15 вновь синтезированных, строение структур подтверждено современными методами анализа: ЯМР-, ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией. Проведен ВЭЖХ-анализ степени чистоты синтезированных веществ.

В **главе 5** представлены результаты фармакологического скрининга, позволяющие выявить среди анализируемых соединений наиболее перспективные вещества, обладающие церебропротекторной, противовирусной, противомикробной и антитирозиновой активностью. Приводятся данные по острой токсичности соединений, что позволяет отнести их к малотоксичным веществам. Анализ данных фармакологических исследований позволил выявить качественные и количественные взаимосвязи структура-активность, предложены математические модели прогнозирования антихолинэстеразной, антиамилоидной, противовирусной и антитирозиновой активности.

Общие выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

## **Соответствие содержания автореферата основным положениям выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам диссертационной работы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Чиряпкина А.С. по структуре и содержанию представляет собой законченную научную работу, основанную на большом объеме экспериментальных данных, которые изложены грамотным научным языком. Материал работы представлен логично, легко читается.

Оценивая в целом положительно работу Чиряпкина А.С. следует отметить некоторые пожелания и предложения по ее содержанию и оформлению, а также задать некоторые вопросы:

1. В главе 5 (стр. 176) приводятся результаты *in vitro* фармакологического скрининга изучения противовирусной активности синтезируемых соединений и упоминается антикоронавирусная активность лекарственного препарата эблелена, который выраженно ингибирует главную и папаино-подобную протеазы. Здесь стоило бы провести совместный анализ структура-активность эблесена и полученных веществ. Тем более химическая структура эбселена очень схожа с фармакофорным ядром синтезированных производных пиримидина.
2. На рисунке 5.1 (стр. 173), по оценке влияния исследуемых соединений и мексидола на площадь зоны некроза головного мозга, фармакологическая активность приводится в алфавитном варианте. Лучше ранжировать данные от большего к меньшему или наоборот, что позволит более наглядно интерпретировать экспериментальные данные.
3. Лучше использовать понятие агрегация «амилоида», а не «амилоидных частиц», так как последнее понятие редко используется в литературе.
4. С чем Вы связываете церебропротекторное действие веществ с антихолинэстеразным действием?



5. Как можно перенести результаты, полученные в опыте *in vitro* на результаты, полученные *in vivo*?

6. Чем обусловлен выбор такой сложной модели окклюзии средней мозговой артерии при изучении церебропротекторных свойств соединений?

Высказанные пожелания не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают научно-практической ценности и актуальности выполненного исследования.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**


Таким образом, диссертационная работа Чиряпкина Алексея Сергеевича на тему: «Целенаправленный синтез и взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по расширению арсенала потенциальных кандидатов в новые лекарственные средства синтетического происхождения среди производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников, имеющей важное значение для фармацевтической химии и фармакологии, как и в науке в целом.

По актуальности, степени научной новизны, теоретический и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а ее автор, Чиряпкин Алексей Сергеевич заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

**Официальный оппонент:**

доктор фармацевтических наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),  
профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела клинической фармакологии федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«01» февраля 2024 г.  Бунятян Наталья Дмитриевна

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

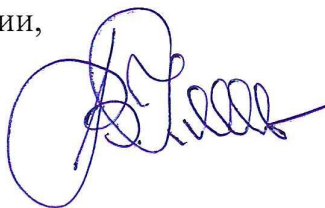
Телефон: +7 (916) 797-07-72

Адрес электронной почты: ndbun@mail.ru

Подпись официального оппонента Бунятян Н.Д. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник



 В.И. Климов